

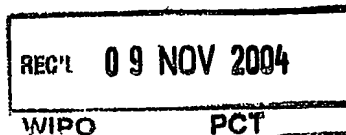


PCT/EP2004/052421

EP 04152421

09.10.2004

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
CONFÉDÉRATION SUISSE  
CONFEDERAZIONE SVIZZERA

**Bescheinigung**

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

**Attestation**

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

**Attestazione**

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, 24. AUG. 2004

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum  
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle  
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren  
Administration des brevets  
Amministrazione dei brevetti

*H. Jenni*  
Heinz Jenni

BEST AVAILABLE COPY

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



**Hinterlegungsbescheinigung zum Patentgesuch Nr. 01688/03 (Art. 46 Abs. 5 PatV)**

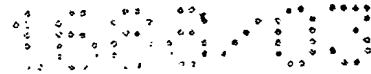
Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

**Titel:**  
Verfahren zum parallelen Auffinden kristalliner Formen von molekularen Festkörpern.

**Patentbewerber:**  
Solvias AG  
Klybeckstrasse 191  
4057 Basel

**Anmeldedatum:** 06.10.2003

**Voraussichtliche Klassen:** B01L, C30B, G01N



## **Verfahren zum parallelen Auffinden kristalliner Formen von molekularen Festkörpern**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zum Auffinden möglichst vieler oder aller kristallinen, einschliesslich polymorphen und pseudopolymorphen Formen von festen, molekularen und kristallisierenden Verbindungen in einer Reihenuntersuchung, bei dem man in Vorrichtungen für parallele Untersuchungen (Anlagen für High-Throughput Screening, HTS) im wesentlichen nur die amorphe Form in Behältern einer Mehrfachanordnung vorlegt, unter unterschiedlichen Bedingungen ein Phasengleichgewicht einstellen lässt (zum Beispiel durch Rühren oder Schütteln von Suspensionen), und danach die gebildete polymorphe oder pseudopolymorphe Form der kristallisierten Verbindung in jedem Gefäss identifiziert. Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zum Auffinden molekularer kokristalliner Verbindungen (sogenannte Molekülverbindungen) oder festen Lösungen, welche aus wenigstens zwei oder mehr Komponenten bestehen können, wovon wenigstens eine als amorphe Form eingesetzt wird. Die Erfindung betrifft ferner eine Vorrichtung zum parallelen Auffinden von polymorphen Formen fester, molekularer und kristallisierender Verbindungen, bei der sich in den Behältern einer Mehrfachanordnung (a) eine Suspension oder Lösung einer kristallisierenden Verbindung befindet, die im wesentlichen nur in amorpher Form vorliegt oder als amorphe Form gelöst wurde, oder (b) wenigstens zwei Verbindungen suspendiert oder gelöst befinden, wovon wenigstens eine der Verbindungen im wesentlichen amorph ist.

Polymorphe Formen, pseudopolymorphe Formen (das sind Solvate und Hydrate) sowie Salze und deren polymorphen und pseudopolymorphen Formen von kristallinen pharmazeutischen und agrochemischen Wirkstoffen sowie Feinchemikalien wie Pigmenten und Additiven für Kunststoffe haben eine hohe Bedeutung erlangt, da sie unterschiedliche Eigenschaften aufweisen können, die für die Herstellung sowie Handhabbarkeit, Wirksamkeit und Formulierbarkeit entscheidend sind. Für das Auffinden polymorpher und pseudopolymorpher Formen, sowie Salzen und deren polymorphen und pseudopolymorphen Formen wurden in letzter Zeit Methoden entwickelt, die eine Durchführung von Experimenten in Parallelanordnungen unter verschiedenen Bedingungen ermöglichen, um schnell und zeitsparend Untersuchungen durchführen und auswertbare Ergebnisse erhalten zu können. Bei den Methoden werden Vorrichtungen verwendet, die eine Mehrfachanordnung (array) von Gefässen aufweisen, um in den einzelnen Gefässen unter verschiedenen Bedingungen, zum Beispiel unterschiedli-

cher Lösungsmittel oder Lösungsmittelsysteme und/oder unterschiedlichen physikalischen Bedingungen Substanzen zu behandeln. Die Bestimmung der polymorphen und pseudopolymorphen Formen, Salzen und deren polymorphen und pseudopolymorphen Formen kann direkt in den Gefässen der Mehrfachanordnung vorgenommen werden, zum Beispiel mittels optischer oder diffraktometrischer Methoden. Die erhaltenen kristallinen Verbindungen können aber auch zuvor entnommen und dann in anderen Probenbehältern untersucht und bestimmt werden. Bei den Mehrfachanordnungen für Gefässe kann es sich um Böden mit Aussparungen zur Aufnahme von Gefässen (mobile Systeme) oder um Blöcke handeln, in denen ein- oder zweidimensionale Reihen von Gefässen eingelassen sind, wie zum Beispiel Mikrotiterplatten. Das Befüllen sowie die Behandlung und Identifikation der erhaltenen kristallinen Substanzen können in Anlagen für High-Throughput Screening teilweise oder vollständig automatisiert durchgeführt werden. Solche Vorrichtungen sind zum Beispiel in WO 00/67872, WO 01/09391, WO 01/51919, EP-A1-1 172 646, WO 03/014732 und WO 03/026797 beschrieben.

Für solche Paralleluntersuchungen werden bis heute thermodynamisch stabile kristalline Formen eingesetzt, wie sie zum Beispiel bei deren Herstellung isoliert werden. Diese Vorgehensweise bedingt eine hohe Anzahl an Einzelexperimenten in mehreren Paralleluntersuchungen, um neue polymorphe Formen aufzufinden, wobei die Zugänglichkeit zur Gesamtheit aller kristallinen Formen erschwert ist. So beschreiben S. L. Morissette et al. in PNAS, Band 100(5), Seiten 2180 bis 2184 Paralleluntersuchungen mit kristallinem Ritonavir, bei denen insgesamt 2000 Experimente erforderlich waren, um nur eine neue Kristallform zu entdecken. Dieses Ergebnis macht auch deutlich, dass auf diesem Wege trotz einer hohen Zahl an Experimenten nur eine oder wenige polymorphe Formen einer kristallinen Substanz auffindbar sind und andere verborgen bleiben. Ö. Almarsson erwähnt in Crystal Growth & Design, Volume 0, No. 0, Seiten 1 bis 7, dass man bei einem HTS Screening bei etwa 2000 Experimenten mittels Kristallisation von Lösungen der metastabilen Form II des Sertralinhydrochlorids sowohl die thermodynamisch stabilste Form I als auch andere der bekannten metastabilen Formen beobachtet.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass man bei Paralleluntersuchungen mit erheblich weniger Experimenten, weniger Substanzbedarf und Chemikalienverbrauch, in kürzeren Zeiträumen und sehr wenigen, vorzugsweise in einem bis fünf Arbeitsgängen dann eine grössere Anzahl oder sogar alle kristallinen polymorphe und pseudopolymorphe Formen, oder kokristalline Verbindungen oder feste Lösungen aus wenigstens zwei Komponenten

auffinden kann (wenn solche existent sind), wenn man zur Untersuchung die amorphe Form einer kristallinen Verbindung, beziehungsweise wenigstens eine amorphe Form im Gemisch von wenigstens zwei Verbindungen als Suspension oder Lösung in allen Gefäßen einer Reihenanzordnung verwendet und in jedem Gefäß unter verschiedenen Bedingungen für die Einstellung eines Phasengleichgewichts sorgt.

Ein erster Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zum Auffinden polymorpher oder pseudopolymorpher Formen von festen, molekularen und kristallisierenden Verbindungen, oder von molekularen, kokristallinen Verbindungen oder von festen Lösungen, welche aus wenigstens zwei festen, molekularen und Verbindungen bestehen, in einer Reihenuntersuchung mit einer Vorrichtung für parallele Untersuchungen in Gefäßen einer Mehrfachanordnung unter verschiedenen Bedingungen in jedem Gefäß, und deren Identifikation mit separaten oder in der Vorrichtung integrierten Detektionseinheiten, bei dem man kristallisierende, unter Salzbildung kristallisierende und/oder Solvate oder Hydrate bildende und kristallisierende Verbindungen in Gegenwart von gleichen oder unterschiedlichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen unter gleichen oder unterschiedlichen physikalischen Bedingungen und gegebenenfalls unter Salz-, Solvat-, oder Hydratbildung oder Bildung kokristalliner Verbindungen oder fester Lösungen bis zur Einstellung eines Phasengleichgewichts behandelt, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man im wesentlichen nur die amorphe Form der kristallisierenden Verbindung oder im wesentlichen nur die amorphe Form einer Verbindung im Gemisch von wenigstens zwei Verbindungen als Suspension oder Lösung einsetzt, wobei die Lösungen aus amorphen Verbindungen bei gleicher Temperatur einen höheren Gehalt an kristallisierbaren Verbindungen aufweisen, als es mit einer entsprechenden kristallinen Verbindung erzielbar ist.

Im wesentlichen amorph bedeutet im Rahmen der Erfindung, dass überwiegend die amorphe Form vorliegt oder zur Herstellung von Lösungen verwendet wurde. Je nach Herstellung können amorphe Substanzen kristalline (metastabile) Phasen enthalten, die aber oft nicht messbar sind. Der Gehalt an kristallinen Phasen kann zum Beispiel bis 20 Gew.-%, bevorzugt bis zu 10 Gew.-%, bevorzugter bis zu 5 Gew.-% und besonders bevorzugt bis zu 2 Gew.-% betragen.

Die Lösungen können als verdünnte, gesättigte oder übersättigte Lösungen vorliegen. Bei gleichen Bedingungen (zum Beispiel gleiche Temperatur und gleiches Lösungsmittel beziehungsweise Lösungsmittelgemisch) kann erheblich mehr beziehungsweise das Mehrfache

einer amorphen Substanz im Vergleich zu entsprechenden stabilen oder metastabilen kristallinen Verbindungen gelöst werden. Höherer Gehalt kann im Rahmen der Erfindung einen Überschuss von wenigstens 30 Gew.-%, bevorzugt wenigstens 50 Gew.-% und besonders bevorzugt wenigstens 100 Gew.-%, bezogen auf die unter gleichen Bedingungen gelöste Menge einer entsprechenden kristallinen Verbindung.

Wenn wenigstens zwei Verbindungen zur Bildung kokristalliner Verbindungen beziehungsweise fester Lösungen eingesetzt werden, können nur eine oder beide Verbindungen amorph sein.

Vorrichtungen für parallele Untersuchungen sind bekannt und ausführlich in der zuvor angegebenen Literatur beschrieben. Die Gefäße zur Aufnahme der Proben können aus unterschiedlichen Materialien bestehen, zum Beispiel Glas, Quarz, Kunststoff (Teflon), Metallen oder Metallegierungen. Das Volumen der Gefäße kann zum Beispiel 0,1 bis 100 ml und bevorzugt 0,5 bis 20 ml betragen. Die Oberflächen der Gefäße können modifiziert sein, um geeignete Nukleierungsbedingungen zu schaffen und um ein Abscheiden beziehungsweise Sammeln der Kristalle auf dem Gefäßboden zu erleichtern. Die Gefäße können sich in Aussparungen von Böden befinden und für Detektionen entnommen werden. Im erfindungsgemässen Verfahren werden bevorzugt Vorrichtungen mit Durchflusssichtungen verwendet, wie sie in der WO 03/026797 beschrieben sind, und transparente Mikrotiterplatten als Reihenanordnung für Probengefäße ausweisen. Für Reihenuntersuchungen mit Systemen, bei denen weder eine Zufuhr noch Abfuhr von Stoffen notwendig ist, sind ebenfalls solche Dichtungen, aber ohne Durchflusssichtungen geeignet.

Die Durchflusssichtungen bestehen aus einem Träger und wenigstens zwei in Reihe angeordneten und in Hohlräumen luftdicht eingelassenen und aus dem Träger zur Seite von Einlass- und Auslassöffnungen hervorragenden Dichtungen, wobei ein Ende des Trägers mit einer Einlassöffnung und ein Ende mit einer Auslassöffnung sowie die Dichtungen mit wenigstens einer Einlassöffnung und einer Auslassöffnung versehen sind, und der Träger wenigstens einen ersten, an der Einlassöffnung beginnenden und durchgehenden Kanal enthält, der so angeordnet ist, dass er in Einlassöffnungen an den Seitenwänden der in Reihe angeordneten Dichtungen mündet, und einen zweiten an der Auslassöffnung beginnenden und durchgehenden Kanal enthält, der so angeordnet ist, dass er in Auslassöffnungen an den Seitenwänden der in Reihe angeordneten Dichtungen mündet. Vorzugsweise wird für Reihenuntersuchungen eine Titerplatte aus einem optisch transparenten Material eingesetzt,

mit deren Vertiefungen die Dichtungen der Vorrichtung luftdicht verbunden sind. Die Titerplatte besteht vorzugsweise aus Quarz. Besonders bevorzugt besteht die Durchflusssichtung aus einer einreihigen Anordnung von Dichtungen, die mit entsprechenden Reihen von Vertiefungen einer Titerplatte luftdicht verbunden sind. Titerplatten sind bezüglich der Gefäßzahl genormt und im allgemeinen enthalten sie 12, 24, 48 96 (und so weiter) Gefäße. Böden mit entfernbaren Gefäßen sind häufig genauso genormt.

Bevorzugt wird erfindungsgemäss eine Anordnung zur chemischen oder physikalischen Veränderung von Substanzen und deren Bestimmung mittels spektroskopischer Methoden verwendet, die aus

- a) einer Durchflußdichtung der zuvor beschriebenen Art;
- b) einer Titerplatte, deren Reihen von Vertiefungen mit den Dichtungen der Durchflusssichtung luftdicht verbunden sind;
- c) Verbindungen zwischen den Ein- und Auslassöffnungen zu einer oder mehreren Gasquellen und/oder einer Vakuumpumpe,
- d) einer Strahlungsquelle zum Einstrahlen von Licht in die Gefäße; und
- e) einem Detektor zur Messung spektraler Veränderungen bestehen:

Geeignete Strahlungsquellen sind Lampen (Quecksilberdampflampen) oder Laser (Gaslaser, Kristalllaser, Halbleiter- oder Diodenlaser) oder Quellen für Röntgenstrahlung. Zwischen Detektor können übliche optische Mittel zur Fokussierung der Lichtstrahlen auf Gefäß und einen Detektor angeordnet werden.

Geeignet sind zum Beispiel Detektoren zur Aufnahme von Spektren im UV-Bereich, sichtbaren Bereich, IR- und NIR-Bereich sowie von Ramanspektren, oder zur Aufnahme von Röntgendiffraktogrammen im Reflexions- oder Transmissionsmodus.

Bei den kristallisierenden Verbindungen kann es sich um neutrale oder ionische (Stickstoffbasen, Säuren und Salze) organischer Verbindungen handeln. Unter Salzbildung kristallisierende Verbindungen sind zum Beispiel Stickstoffbasen oder organische Säuren wie Carbonsäuren, Sulfonsäuren und Phosphonsäuren zu nennen. Aus Stickstoffbasen können mit anorganischen oder organischen Säuren oder Halogenwasserstoffen Salze gebildet werden. Aus Säuren werden vor allem mit entsprechenden Basen Alkali- oder Erdalkalimetallsalze und Ammoniumsalze von Ammoniak oder Aminen hergestellt. Solvate und Hydrate bildende organische Verbindungen sind hauptsächlich solche mit polaren und/oder Wasserstoffbrü-



ken bildenden Gruppen. Wenn man mehr als eine, vorzugsweise zwei oder drei, kristallisierende Verbindungen in einem Gefäss einsetzt, können kokristalline Verbindungen, Mischkristalle oder feste Lösungen gebildet werden. Wie schon eingangs erwähnt, kann es sich bei den Verbindungen zum Beispiel um pharmazeutische und agrochemische Wirkstoffe sowie Feinchemikalien wie Pigmente und Additive für Kunststoffe und andere Materialien handeln.

Einstellung eines Phasengleichgewichts bedeutet im Rahmen der Erfindung die Zeit, die benötigt wird, bis sich in einer Probe unter gegebenen Bedingungen neue kristalline Formen, kokristalline Verbindungen, Mischkristalle oder feste Lösungen gebildet haben. Die Zeit kann Minuten bis Wochen betragen und kann durch vorheriges Ausprobieren festgelegt werden. Im allgemeinen genügt eine Behandlungszeit von 0,1 bis 100 und vorteilhafter 0,5 bis 48 Stunden. Während der Einstellung eines Phasengleichgewichts kann eine Solvatbildung, Hydratbildung oder Salzbildung erfolgen. Ferner kann durch Unterbrechen des Arbeitsgangs und Untersuchung der kristallinen Formen in den Suspensionen der Verlauf der Einstellung des Phasengleichgewichts verfolgt werden, wobei neue Übergangsformen auffindbar sind. Gegebenenfalls kann ein Arbeitsgang auch vor Einstellung des Phasengleichgewichts abgebrochen und die entstandenen Übergangsformen isoliert und identifiziert werden.

Ein Arbeitsgang entspricht hierbei zum Beispiel dem Befüllen einer 48-er Mikrotiterplatte und dem Durchführen eines Phasengleichgewichtsexperiments gemäss einem ausgewählten Temperaturprogramm. Ein Einzelexperiment entspricht einer definierten Bedingung in einem bestimmten Gefäss. Die Anzahl benötigter Arbeitsgänge hängt im wesentlichen von der Anzahl der Gefässe ab. Die Anzahl der Arbeitsgänge kann 1 bis 5 und vorzugsweise 1 bis 3 betragen.

Unterschiede physikalischer Bedingungen können zum Beispiel im Druck, der Temperatur, der Konzentration oder der Verdampfungsgeschwindigkeit von Lösungsmitteln liegen.

Vor Durchführung der Experimente kann es zweckdienlich sein, die Löslichkeit der Verbindungen in verschiedenen Lösungsmitteln beziehungsweise Lösungsmittelgemischen zu bestimmen.

Bei dem erfindungsgemässen Verfahren können für Kristallisationsexperimente Lösungen oder Suspensionen eingesetzt werden. Die Kristallisation kann in einer Suspension der amorphen Form (zum Beispiel unter Rühren oder Schütteln), oder in Lösung durch Ver-

dampfung von Lösungsmitteln oder durch Abkühlen der Lösung erfolgen. Gegebenenfalls kann die Kristallisation durch heterogenes Animpfen mit Kristallkeimen erfolgen. Die Verdampfung von Lösungsmitteln kann mittels erhöhter Temperatur, Vakuum oder Beidem vorgenommen werden.

Kristallisationsexperimente können auch unter dem Einfluss unterschiedlicher physikalischer Bedingungen vorgenommen werden, indem man die ungelöste amorphe Verbindung in den Gefäßen zum Beispiel bei unterschiedlichen Temperaturen, unterschiedlicher relativer Feuchte oder unterschiedlichen Gasatmosphären konditioniert.

Die Menge der einzusetzenden amorphen Form kann zum Beispiel 0,1 bis 1000 mg, bevorzugt 1 bis 300 mg, bevorzugter 1 bis 100 mg, und besonders bevorzugt 2 bis 20 mg pro Einzelexperiment betragen.

Amorphe Formen kristalliner Verbindungen sind nach an sich bekannten Verfahren erhältlich, zum Beispiel Lyophilisation (Gefriertrocknung), Fällung in Lösungsmitteln mit geringer Löslichkeit, mittels schnellem Verdampfen einer Lösung, oder schnelles Kühlen (Abschrecken) von Schmelzen. Entscheidend für eine kurzzeitige Stabilität der amorphen Form ist in der Regel der Bereich der Glasumwandlungstemperatur. Die Glasumwandlungstemperatur der amorphen Verbindungen kann zum Beispiel -50 bis 400 °C, bevorzugt 20 bis 200 °C und besonders bevorzugt 50 bis 150 °C betragen.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann zum Beispiel so ausgeführt werden, dass man zuerst amorphe Proben in die Gefäße gibt oder diese direkt in den Gefäßen erzeugt, oder Lösungen der amorphen Verbindungen in unterschiedlichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen in die Gefäße einer Reihenanzordnung gibt, gegebenenfalls Impfkristalle zusetzt und danach wie zuvor beschrieben Phasengleichgewichtsexperimente durchführt. Für die Herstellung von Salzen können Säuren oder Basen von Beginn zugesetzt oder als Dämpfe gegebenenfalls mit einem inerten Schlep gas zugeführt werden. Wichtig ist, dass in einem Arbeitsgang möglichst viele verschiedene Bedingungen bei der Konditionierung herrschen, zum Beispiel durch die Wahl verschiedener physikalischer Bedingungen, unterschiedlicher Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische, Konzentrationsverhältnisse, und/oder Zugabe von Impfkristallen oder nicht. Physikalische Bedingungen können Druck und besonders Höhe der Temperatur und zeitlicher Temperaturverlauf sein. Das erfindungsgemäße Verfahren kann zum Beispiel bei konstanter Temperatur von -20 bis 200 °C, be-

vorzugt 20 bis 100 °C betragen. Innerhalb solcher Temperaturbereiche können auch zeitlich gesteuerte unterschiedlich hohe aber konstante Temperaturen angewendet werden. Innerhalb solcher Temperaturbereiche können auch konstante, oder gegebenenfalls zeitlich gesteuerte zyklisch sich verändernde Temperaturen angewendet werden. Die Wärmezufuhr kann extern oder intern mit erwärmten Gasen vorgenommen werden. Die Konditionierung kann unter Rühren oder Schütteln erfolgen.

In einer Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens kann eine Konditionierung ungelöster amorpher Verbindungen (Suspensionen) mit für jedes Gefäß gleichen oder unterschiedlichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen in Gegenwart oder ohne Nukleierungsmittel bis zur Einstellung eines Phasengleichgewicht vorgenommen werden. Bei dieser Variante setzt man vorteilhaft (Mikro)Titerplatten mit kleinvolumigen Gefässen von zum Beispiel 0,5 bis 5 ml und vorzugsweise 1 bis 3 ml ein. Hierzu kann extern hergestellte amorphe Substanz in die Gefässe einer Mehrfachanordnung gegeben werden. Die Erzeugung amorpher Substanzen kann auch direkt in den Gefässen erfolgen, da die Zugabemengen von Lösungen im Bereich von nur etwa 50 bis 2000  $\mu$ l liegen und diese zu verwendende Menge an Lösungsmitteln schnell verdampft werden kann (besonders wenn leichtflüchtige Lösungsmittel verwendet werden). Die Konditionierung kann bei unterschiedlichen Temperaturen, Einwirkung von Dämpfen unterschiedlicher Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische oder einer Kombination beider Massnahmen erfolgen.

In einer bevorzugten Ausführungsform werden amorphe Substanzen in verschiedenen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen und in die einzelnen Gefässe einer Mehrfachanordnung, vorzugsweise einer (Mikro)Titerplatte suspendiert. Danach kann man bei definierten Temperaturen beziehungsweise Temperaturprogrammen und gegebenenfalls unter Rühren oder Schütteln bis zur Gleichgewichtseinstellung konditionieren. Danach können die auf dem Boden der Gefässe gesammelten kristallinen Proben direkt in der Suspension oder nach Entfernung der Lösungsmittel (zum Beispiel durch Verdampfung oder Filtration) direkt bestimmt werden, zum Beispiel mittels IR oder Raman Spektroskopie. Die Proben können zur Identifikation auch erst den Gefässen entnommen und filtriert werden, um sie dann spektroskopisch, mikroskopisch oder Röntgen-diffraktometrisch zu untersuchen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform werden Lösungen der amorphen Verbindung in unterschiedlichen Lösungsmitteln und/oder Lösungsmittelgemischen in den Gefässen einer Mehrfachanordnung, zum Beispiel einer Mikrotiterplatte, hergestellt oder in die Ge-

Ein besonderer Vorteil des Einsetzens der amorphen Form ergibt sich dadurch, dass ohne starkes Erwärmen Lösungen hergestellt werden können, die im Bezug auf die thermodynamisch stabileren Kristallformen stark übersättigt sind. Dieser Vorteil ist insbesondere bei wärmeempfindlichen Substanzen sehr ausgeprägt, da diese beim Erwärmen von Lösungen Zersetzungsprodukte bilden können. Ein weiterer grosser Vorteil besteht in der Möglichkeit, viele im Prinzip unlösliche Verbindungen (zum Beispiel Salze) über ihre amorphe Form überhaupt in Lösung zu bringen und so die Untersuchungsmöglichkeiten ganz erheblich zu erweitern.

Die vorangehend genannten Salzbildner können auch in deren amorpher Form eingesetzt werden, um den Vorteil der möglichen hohen relativen Übersättigung von Lösungen bei vergleichsweise niedrigeren Temperaturen auszunutzen.

Die vorangehend genannten Salzbildner können auch in deren amorpher Form eingesetzt werden, um den Vorteil der möglichen hohen relativen Übersättigung von Lösungen bei vergleichsweise niedrigeren Temperaturen auszunutzen.

Auf ähnliche Weise kann man bei der Bildung pseudopolymorpher Formen (Hydrate oder Solvate) vorgehen, indem man Wasserdampf oder Dämpfe von Lösungsmitteln gegebenenfalls zusammen mit einem Schleppgas in oder über die Gefässe leitet, und für einen ausreichenden Zeitraum zur Bildung der pseudopolymorphen Formen konditioniert. Selbstverständlich kann man für diesen Zweck auch Wasser oder Lösungsmittel direkt in die Gefässe geben.

Im weiteren können im erfindungsgemässen Verfahren Lösungen oder Suspensionen von verschiedenen Stoffen, vorzugsweise von pharmazeutischen Formulierungshilfsstoffen, vorgelegt und darin zusätzlich die amorphe Form des Wirkstoff gelöst oder suspendiert werden, wobei anschliessend die oben beschriebenen Phasengleichgewichtsexperimente durchgeführt werden. Dabei können auch die entsprechenden Formulierungshilfsstoffe, sofern zugänglich, in deren amorphen Form eingesetzt werden.

Bei pharmazeutischen Wirkstoffen werden für Paralleluntersuchungen häufig Ethanol, Isopropanol, Aceton und Ethylacetat sowie Gemische dieser Lösungsmittel eingesetzt. Es können jedoch auch andere Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische verwendet werden. Vor Aufnahme von Reihenuntersuchungen kann es zweckmässig sein, erst die Löslichkeiten amorpher Verbindungen in Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen und gegebenenfalls andere physikalisch-chemische Eigenschaften zu bestimmen. Ferner kann es vorteilhaft sein, vorher das Verhalten ausgewählter Nukleierungsmittel zu bestimmen. Bei den Nukleierungsmitteln kann es sich um andere kristalline Verbindungen ähnlicher Struktur oder andere kristalline Verbindungen mit verwandten oder identischen, kristallographischen Raumgruppen handeln.

Bei dem Auffinden von molekularen, kokristallinen Verbindungen oder von festen Lösungen wird erfindungsgemäss wenigstens eine kristallisierende Verbindung als amorphe Form, bevorzugt in Lösung, mit wenigstens einer weiteren kristallinen oder amorphen Verbindung in den Gefässen vorgelegt und dann konditioniert. Besonders vorteilhaft ist beim erfindungsgemässen Verfahren, dass man jedes gewünschte Mengenverhältnis einstellen kann, um die Bildung von definierten Formen an Mischkristallen gezielt untersuchen zu können.

Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist eine Anordnung zum parallelen Auffinden von polymorphen oder pseudopolymorphen Formen von festen, molekularen und kristallisierenden Verbindungen, oder von molekularen, kokristallinen Verbindungen oder von festen Lösung-

en, welche aus wenigstens zwei festen, molekularen und kristallisierenden Verbindungen bestehen, bei der sich in den Behältern einer Mehrfachanordnung im wesentlichen nur die amorphe Form der kristallisierenden Verbindung, oder im wesentlichen nur die amorphe Form einer Verbindung im Gemisch von wenigstens zwei Verbindungen als Suspension oder Lösung in allen Gefäßen befindet, wobei die Lösungen aus amorphen Verbindungen bei gleicher Temperatur einen höheren Gehalt an kristallisierbaren Verbindungen aufweisen, als es mit einer entsprechenden kristallinen Verbindung erzielbar ist.

Die Anzahl der Behälter kann zum Beispiel 6 bis 1000, bevorzugt 12 bis 200 und besonders bevorzugt 12 bis 96 betragen. Das Volumen der Behälter hängt im wesentlichen von der gewählten und gegebenenfalls voll-automatisierten Gesamtvorrichtung ab. Es kann zum Beispiel 0,1 bis 100 ml, bevorzugt 0,1 bis 20 ml, und besonders bevorzugt 0,5 bis 5 ml betragen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Vorrichtung aus

- a) einer Mehrfachanordnung von Gefäßen für eine parallele Reihenuntersuchung,
- b) Einrichtungen zum Rühren, Schütteln, Kühlen oder Heizen von Proben in den Gefäßen und/oder Verdampfen von Lösungsmitteln der Proben in den Gefäßen,
- c) separaten oder in der Vorrichtung integrierten Detektionseinheiten aus Strahlungsquelle und Messeinheit zur Bestimmung polymorpher oder pseudopolymorpher Formen von festen, molekularen und kristallisierenden Verbindungen, oder von molekularen, kokristallinen Verbindungen oder von festen Lösungen, welche aus wenigstens zwei festen, molekularen und Verbindungen bestehen,

die dadurch gekennzeichnet ist, dass sich im wesentlichen nur die amorphe Form der kristallisierenden Verbindung oder im wesentlichen nur die amorphe Form einer Verbindung im Gemisch von wenigstens zwei Verbindungen als Suspension oder Lösung in allen Gefäßen befindet, wobei die Lösungen aus amorphen Verbindungen bei gleicher Temperatur einen höheren Gehalt an kristallisierbaren Verbindungen aufweisen, als es mit einer entsprechenden kristallinen Verbindung erzielbar ist.

In einer bevorzugten Ausführungsform unterscheiden sich in der Regel alle Proben untereinander wenigstens in einem physikalischen oder physikalisch-chemischen Parameter, zum Beispiel Temperatur, Art des Lösungsmittels und/oder Konzentration der Verbindung.

Bevorzugte Vorrichtungen sind solche aus

- a) einer Durchflußdichtung der zuvor beschriebenen Art;
  - b) einer Titerplatte, deren Reihen von Vertiefungen mit den Dichtungen der Durchflusssdichtung luftdicht verbunden sind;
  - c) Verbindungen zwischen den Ein- und Auslassöffnungen der Durchflusssdichtung zu einer oder mehreren Gasquellen und/oder einer Vakuumpumpe;
  - d) einer Strahlungsquelle zum Einstrahlen von Licht in die Gefäße;
  - e) einem Detektor zur Messung spektraler Veränderungen; und
  - f) gegebenenfalls Anordnungen zum Schütteln, Heizen und/oder Kühlen der Titerplatte;
- die dadurch gekennzeichnet sind, dass sich im wesentlichen nur die amorphe Form als Suspension oder als gesättigte oder übersättigte Lösung als Probe in allen Vertiefungen (Gefäßen) der Titerplatte befindet.

Das erfindungsgemäße Verfahren bietet eine Reihe von Vorteilen zum Auffinden polymorpher und pseudopolymorpher Formen oder von molekularen, kokristallinen Verbindungen oder von festen Lösungen, die bislang bei Reihenuntersuchungen nicht erzielt werden konnten:

- a) weniger Experimente,
- b) weniger Substanzbedarf und Chemikalienverbrauch,
- c) Reduktion des Zeitbedarfs,
- d) Auffinden mehrerer oder aller stabilen, polymorphen und pseudopolymorphen Formen,
- e) nur eine Reihenuntersuchung zum Auffinden mehrerer, möglichst vieler polymorpher oder pseudopolymorpher Formen und
- f) Erweiterung der Untersuchungsmöglichkeiten durch die hohe Löslichkeit der amorphen Substanzen.

Patentansprüche:

1. Verfahren zum Auffinden polymorpher oder pseudopolymorpher Formen von festen, molekularen und kristallisierenden Verbindungen, oder von molekularen, kokristallinen Verbindungen oder von festen Lösungen, welche aus wenigstens zwei festen, molekularen und kristallisierenden Verbindungen bestehen, in einer Reihenuntersuchung mit einer Vorrichtung für parallele Untersuchungen in Gefässen einer Mehrfachanordnung unter verschiedenen Bedingungen in jedem Gefäss, und deren Identifikation mit separaten oder in der Vorrichtung integrierten Detektionseinheiten, bei dem man kristallisierende, unter Salzbildung kristallisierende und/oder Solvate oder Hydrate bildende und kristallisierende Verbindungen in Gegenwart von gleichen oder unterschiedlichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen unter gleichen oder unterschiedlichen physikalischen Bedingungen und gegebenenfalls unter Salz-, Solvat-, oder Hydratbildung oder Bildung kokristalliner Verbindungen oder fester Lösungen bis zur Einstellung eines Phasengleichgewichts behandelt, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man im wesentlichen nur die amorphe Form der kristallisierenden Verbindung oder im wesentlichen nur die amorphe Form einer Verbindung im Gemisch von wenigstens zwei Verbindungen als Suspension oder Lösung einsetzt, wobei die Lösungen aus amorphen Verbindungen bei gleicher Temperatur einen höheren Gehalt an kristallisierbaren Verbindungen aufweisen, als es mit einer entsprechenden kristallinen Verbindung erzielbar ist.
2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösungen als verdünnte, gesättigte oder übersättigte Lösungen vorliegen.
3. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an amorpher Verbindung in Lösung einen Überschuss von wenigstens 30 Gew.-% beträgt, bezogen auf die unter gleichen Bedingungen gelöste Menge einer entsprechenden kristallinen Verbindung.
4. Verfahren gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Überschuss wenigstens 50 Gew.-% beträgt.
5. Verfahren gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Überschuss wenigstens 100 Gew.-% beträgt.



6. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es in einer Anordnung zur chemischen oder physikalischen Veränderung von Substanzen und deren Bestimmung mittels spektroskopischer Methoden durchgeführt wird, die aus

- a) einer Durchflußdichtung aus einem Träger und wenigstens zwei in Reihe angeordneten und in Hohlräumen luftdicht eingelassenen und aus dem Träger zur Seite von Einlass- und Auslassöffnungen hervorragenden Dichtungen, wobei ein Ende des Trägers mit einer Einlassöffnung und ein Ende mit einer Auslassöffnung sowie die Dichtungen mit wenigstens einer Einlassöffnung und einer Auslassöffnung versehen sind, und der Träger wenigstens einen ersten, an der Einlassöffnung beginnenden und durchgehenden Kanal enthält, der so angeordnet ist, dass er in Einlassöffnungen an den Seitenwänden der in Reihe angeordneten Dichtungen mündet, und einen zweiten an der Auslassöffnung beginnenden und durchgehenden Kanal enthält, der so angeordnet ist, dass er in Auslassöffnungen an den Seitenwänden der in Reihe angeordneten Dichtungen mündet;
- b) einer Titerplatte, deren Reihen von Vertiefungen mit den Dichtungen der Durchflussdichtung luftdicht verbunden sind;
- c) Verbindungen zwischen den Ein- und Auslassöffnungen zu einer oder mehreren Gasquellen und/oder einer Vakuumpumpe,
- d) einer Strahlungsquelle zum Einstrahlen von Licht in die Gefässe; und
- e) einem Detektor zur Messung spektraler Veränderungen besteht.

7. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass amorphe Substanzen in verschiedenen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen suspendiert sind und sich in den einzelnen Gefässen einer Titerplatte befinden.

8. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sich die Lösungen der amorphen Verbindung in unterschiedlichen Lösungsmitteln und/oder Lösungsmittelgemischen in den Gefässen einer Titerplatte befinden.

9. Anordnung zum parallelen Auffinden von polymorphen oder pseudopolymorphen Formen von festen, molekularen und kristallisierenden Verbindungen, oder von molekularen, kokristallinen Verbindungen oder von festen Lösungen, welche aus wenigstens zwei festen, molekularen und kristallisierenden Verbindungen bestehen, bei der sich in den Behältern einer Mehrfachanordnung im wesentlichen nur die amorphe Form der kristallisierenden Verbindung oder im wesentlichen nur die amorphe Form einer Verbindung im Gemisch von wenigstens zwei Verbindungen als Suspension oder Lösung befindet, wobei die Lösungen aus

amorphen Verbindungen bei gleicher Temperatur einen höheren Gehalt an kristallisierbaren Verbindungen aufweisen, als es mit einer entsprechenden kristallinen Verbindung erzielbar ist.

10. Vorrichtung aus

- a) einer Mehrfachanordnung von Gefäßen für eine parallele Reihenuntersuchung,
  - b) Einrichtungen zum Rühren, Schütteln, Kühlen oder Heizen von Proben in den Gefäßen und/oder Verdampfen von Lösungsmitteln der Proben in den Gefäßen,
  - c) separaten oder in der Vorrichtung integrierten Detektionseinheiten aus Strahlungsquelle und Messeinheit zur Bestimmung polymorpher oder pseudopolymorpher Formen von festen, molekularen und kristallisierenden Verbindungen, oder von molekularen, kokristallinen Verbindungen oder von festen Lösungen, welche aus wenigstens zwei festen, molekularen und kristallisierenden Verbindungen bestehen,
- dadurch gekennzeichnet, dass sich im wesentlichen nur die amorphe Form der kristallisierenden Verbindung oder im wesentlichen nur die amorphe Form einer Verbindung im Gemisch von wenigstens zwei Verbindungen als Suspension oder Lösung befindet, wobei die Lösungen aus amorphen Verbindungen bei gleicher Temperatur einen höheren Gehalt an kristallisierbaren Verbindungen aufweisen, als es mit einer entsprechenden kristallinen Verbindung erzielbar ist.

### Zusammenfassung

Verfahren zum Auffinden polymorpher oder pseudopolymorpher Formen von festen, molekularen und kristallisierenden Verbindungen, oder von molekularen, kokristallinen Verbindungen oder von festen Lösungen, welche aus wenigstens zwei festen, molekularen und kristallisierenden Verbindungen bestehen, in einer Reihenuntersuchung mit einer Vorrichtung für parallele Untersuchungen in Gefäßen einer Mehrfachanordnung unter verschiedenen Bedingungen in jedem Gefäß, bei dem man im wesentlichen nur die amorphe Form der kristallisierenden Verbindung oder im wesentlichen nur die amorphe Form einer Verbindung im Gemisch von wenigstens zwei Verbindungen als Suspension oder Lösung einsetzt, wobei die Lösungen aus amorphen Verbindungen bei gleicher Temperatur einen höheren Gehalt an kristallisierbaren Verbindungen aufweisen, als es mit einer kristallinen entsprechenden Verbindung erzielbar ist.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**